

УДК: 617.51-08-039.72(07)

Чи стане едаравон новим засобом комплексного лікування цукрового діабету?

Маньковський Б. М., Галушко О. А.

<https://doi.org/10.57105-2415-7252-2023-4-01>

Резюме

Едаравон є низькомолекулярним антиоксидантним засобом, який поглинає вільні радикали та пригнічує перекисне окислення ліпідів і таким чином зменшує окисне пошкодження клітин головного мозку та інших органів. Едаравон переважно відомий як ефективний засіб в лікуванні ішемічного інсульту та бокового аміотрофічного склерозу.

Мета: дослідити можливості едаравону при його застосуванні в лікуванні хворих на цукровий діабет (ЦД).

Матеріали і методи: для вирішення поставленого завдання був проведений пошук і аналіз повнотекстових статей в базах даних PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus. Пошук проводився за ключовими термінами «едаравон» і «цукровий діабет» та охопив англomовні і україномовні публікації за останні 20 років (з квітня 2003 по липень 2023 року).

Результати: Загалом було ідентифіковано і проаналізовано 112 публікацій. Було встановлено, що едаравон сприяє покращенню клінічного перебігу і може бути корисним в лікуванні і профілактиці ЦД та його ускладнень (діабетична нейропатія, ретинопатія, нефропатія, кардіоміопатія тощо). Це диктує необхідність проведення подальших клінічних досліджень для вивчення можливостей включення едаравону в програми лікування та профілактики цукрового діабету і його ускладнень.

Ключові слова: цукровий діабет, едаравон, діабетична нейропатія, ангіопатія, кардіоміопатія, нефропатія, ускладнення цукрового діабету.

Окислювальний стрес відіграє ключову роль у розвитку ускладнень діабету, як мікросудинних, так і серцево-судинних. Метаболічні аномалії цукрового діабету спричиняють гіперпродукцію мітохондріального супероксиду в ендотеліальних клітинах великих і малих судин, а також у міокарді. Це підвищене виробництво супероксиду спричиняє активацію 5 основних шляхів, залучених у патогенез ускладнень: потік поліолів, посилене утворення кінцевих продуктів глікування, посилення експресії рецептора продуктів глікування та його активуючих лігандів, активація протеїнкінази C ізoформи

та гіперактивність гексозамінового шляху [1]. Клітинний дисбаланс процесів відновлення / окислення призводить до окислювального стресу та подальшого виникнення та розвитку діабету та пов'язаних з ним ускладнень шляхом регулювання певних сигнальних шляхів, залучених до дисфункції β-клітин та резистентності до інсуліну. Активні форми кисню (АФК) також можуть безпосередньо окислювати певні білки (визначені як окисно-відновні модифікації), що беруть участь у процесі діабету [2]. Оксидативний стрес також безпосередньо інактивує критично важливі антиатеросклеротичні фер-

Маньковський Б. М.,
проф., д. мед. н., член-кор. НАМН України,
завідувач відділу кардіоваскулярної діабетології,

Клініка для дорослих, ДУ «Науково-практичний
медичний центр дитячої кардіології та
кардіохірургії МОЗ України», м. Київ;
Національний університет охорони
здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

Галушко О. А.,
д. мед. н., проф.

Приватний вищий навчальний заклад
«Київський медичний університет»,
м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-7027-8110>

менти, зокрема ендотеліальну синтазу оксиду азоту та простагліциклінсинтазу. Через ці шляхи, підвищені внутрішньоклітинні АФК викликають дефектний ангиогенез у відповідь на ішемію, активують низку прозапальних шляхів і спричиняють довготривалі епігенетичні зміни, які керують стійкою експресією прозапальних генів після нормалізації глікемії («гіперглікемічна пам'ять») [1]. Дослідження цих механізмів розвитку цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень наштовхнуло науковців на можливість застосування антиоксидантів для лікування і профілактики ЦД. Проте існує низка потенційних проблем у клінічному застосуванні антиоксидантної терапії, включаючи погану розчинність, нестабільність зберігання та неселективність антиоксидантів. Нові системи доставки антиоксидантів можуть подолати проблему фармакокінетики та стабільності та підвищити селективність поглинання АФК [2]. Серед таких нових антиоксидантів особливе місце посідає едаравон.

Едаравон є низькомолекулярним антиоксидантним засобом, який серед багатьох видів активних форм кисню цілеспрямовано взаємодіє з пероксильними радикалами [3]. Завдяки своїй амфіфільності (від дав.-грец. *αμφίς* – обоє, *φιλία* – любов, дружба) едаравон поглинає як жиро-, так і водорозчинні пероксильні радикали, передаючи радикалу електрон. Таким чином, він пригнічує окислення ліпідів шляхом поглинання водорозчинних пероксильних радикалів, що ініціюють ланцюгові хімічні реакції, а також жиророзчинних пероксильних радикалів, що підтримують даний ланцюг [4].

Крім того, в публікаціях останніх років почала з'являтися інформація про нові і маловідомі можливості едаравону. Зокрема, стало відомо про окремі позитивні результати при застосуванні едаравону у хворих на цукровий діабет. Огляду цих можливостей ми й присвячуємо дану публікацію.

Мета. Дослідити можливості едаравону при його застосуванні для лікування і профілактики цукрового діабету.

Матеріали і методи. Для досягнення поставленої мети був проведений пошук і аналіз повнотекстових статей в базах даних PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus. Пошук проводився за ключовими терміном «edaravon» і охопив англійські і

україномовні публікації за останні 20 років (з квітня 2003 по червень 2023 років).

Результати та їх обговорення

Загалом внаслідок пошуку було ідентифіковано 112 публікацій. Більшість публікацій присвячено висвітленню позитивних результатів застосування едаравону у хворих на ЦД та його ускладнення.

Діабетична ангиопатія. Відомо, що ангиотензин II (АТ-II) проявляє вазоконстрикторну дію та стимулює виділення корою наднирників альдостерону, під дією якого збільшується реабсорбція іонів натрію та води у дистальному відділі нефрона, що призводить до збільшення об'єму циркулюючої крові і зростання артеріального тиску крові. Активні форми кисню, зокрема гідроксильні радикали, потенціюють активність АТ-II у судинній системі хворих на ЦД. У дослідженні Saini AK та співавт. (2006) був проведений аналіз ролі гідроксильного радикального стресу в діабетичних судинних ускладненнях і ефекти лікування цих ускладнень едаравоном. Було встановлено, що лікування едаравоном *in vivo* (3 мг/кг внутрішньовенно, два рази на день) протягом 2 тижнів послаблювало активність АТ-II. Підвищений систолічний артеріальний тиск, перекисне окислення ліпідів, рівень супероксиддисмутази і активність каталази були відновлені до контрольних значень після 2 тижнів лікування едаравоном. На думку авторів дослідження, едаравон може бути ідеальним антиоксидантним ад'ювантом у терапії діабетичних судинних ускладнень [5].

Діабетична кардіоміопатія. Едаравон, поглинач радикалів, був визнаний потенційним захисним агентом від серцево-судинних захворювань. Однак мало відомо про вплив едаравону на серцеві ускладнення, пов'язані з діабетом. Ji L. та співавт. (2016) продемонстрували, що едаравон запобігає серцевій дисфункції та апоптозу в індукованому стрептозотоцином серці щурів з ЦД 1-го типу. Механічні дослідження показали, що лікування едаравоном покращило серцеву функцію та відновило рівні супероксиддисмутази [6]. Загалом було показано, що едаравон може бути ефективним засобом проти розвитку діабетичної кардіоміопатії. У дослідженні Wang L. та співавт. (2022) було продемонстровано, що пероральне введення

едаравону щурам із ЦД 2-го типу протягом 4 тижнів зменшувало рівень малонового діальдегіду і підвищувало показники супероксиддисмутази. Крім того, він значно покращив співвідношення ранньої та пізньої діастолічної пікової швидкості, зменшував гіпертрофію міокарда, що супроводжувалося зменшенням площі поперечного перерізу кардіоміоцитів [7]. Таким чином, едаравон має терапевтичний потенціал для полегшення діастолічної дисфункції, пов'язаної з діабетичною кардіоміопатією.

Діабетична нейропатія. Окислювальний стрес вважається остаточним загальним шляхом у розвитку діабетичної нейропатії, і фармакологічні втручання, спрямовані на пригнічення виробництва вільних радикалів, показали сприятливий ефект. У дослідженні Saini AK. та співавт. (2007) було показано, що профілактичне (8 тижнів) і лікувальне (2 тижні) лікування едаравоном значно покращило швидкість нервової провідності та ноцицепцію у діабетичних щурів. Зміни в статусі перекисного окислення ліпідів і рівнях антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази та каталази), що спостерігалися у щурів з діабетом, були значно відновлені лікуванням едаравоном [8]. Це дослідження надає експериментальні докази профілактичного та лікувального ефекту едаравону на нервову функцію та окислювальний стрес на тваринній моделі діабетичної нейропатії. Отже, едаравон можна клінічно випробувати для лікування діабетичної нейропатії, оскільки він клінічно використовується у пацієнтів з інсультом [8].

Діабетична нефропатія. Повідомлялося, що едаравон, синтетичний поглинач вільних радикалів, зменшує пошкодження нирок, спричинене ішемією та реперфузією, покращуючи функцію клітин каналців і знижуючи рівень креатиніну в сироватці крові та резистентність ниркових судин. У дослідженні Varatharajan R. та співавт. (2016) вивчався вплив едаравону на нефропатію, спричинену цукровим діабетом у щурів. Лікування едаравоном (10 мг/кг, внутрішньовенно, останні 4 тижні) помітно запобігло розвитку нефропатії у діабетичних щурів шляхом зниження рівня креатиніну та сечовини в сироватці крові та запобігання структурним аномаліям нирок [9].

Діабетична ретинопатія. Окислювальний стрес відіграє ключову роль у розвитку та прискоренні захворювань сітківки,

включаючи вікову макулярну дегенерацію, глаукому, діабетичну ретинопатію і оклюзію вен сітківки. Надлишок АФК може призводити до функціональних і морфологічних порушень пігментного епітелію сітківки, ендотеліальних клітин і гангліозних клітин сітківки. У дослідженні Masuda T. та співавт. (2017) було показано, що едаравон зменшив апоптозну загибель клітин, ангиогенез, окислювальне пошкодження ДНК і ліпідів у моделях макулярної дегенерації, глаукоми та діабетичної ретинопатії [10].

Yuan D. та співавт. (2014) досліджували захисні ефекти едаравону проти діабетичного пошкодження сітківки у мишей. За результатами досліджено було продемонстровано, що системне введення едаравону може уповільнити прогресування нейропатії сітківки, спричиненої діабетом [11].

Діабетична енцефалопатія. ЦД є фактором ризику розвитку хвороби Альцгеймера і пов'язаний із значною втратою пам'яті. У роботі Pardeshi R. та співавт. (2019) оцінили вплив едаравону на спричинені діабетом ускладнення, подібні до хвороби Альцгеймера. Було показано, що лікування едаравоном покращило реакцію пам'яті діабетичних щурів у порівнянні з нелікованими діабетичними щурами. Крім того, введення едаравону зменшувало окислювальний стрес та експресію білка-передника амілоїду, а також мінімізувало прояви запалення в мозку діабетичних щурів [12]. Прояви діабетичної енцефалопатії та емоційні розлади часто спостерігаються у хворих на ЦД у разі розвитку гострого інсульту. Lv X. та Lu X. (2022) спостерігали 81-го пацієнта із ЦД 2-го типу в поєднанні з мозковим інсультом, серед них 46 пацієнтів отримували едаравон у поєднанні з програмою емоційного менеджменту (основна група). Після проведеного лікування показники рівня глюкозії були нижчими, тоді як показники повсякденної активності та емоційного контролю були вищими в основній групі, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). Таким чином, едаравон у поєднанні з програмами управління емоціями може ефективно сприяти процесу одужання пацієнтів із ЦД 2-го типу у поєднанні з мозковим інсультом, одночасно покращуючи їхню негативну психологію та підвищуючи здатність до самоконтролю, що має високий потенціал для клінічного застосування [13].

Ендотеліальна дисфункція. Вважається, що вплив вільних радикалів відіграє значну роль у дисфункції ендотеліальних клітин. Ці ефекти значно посилюються у хворих на ЦД. Виявилося, що застосування едаравону може бути корисним для поліпшення дисфункції ендотеліальних клітин, викликаної гіперглікемією [14]. Антиоксидантна дія едаравону включає посилення вироблення простагліну, пригнічення ліпоксигеназного метаболізму арахідонової кислоти шляхом захоплення гідроксильних радикалів, пригнічення перекисного окислення ліпідів, викликаного алоксаном, і гасіння активного кисню, що призводить до захисту різних клітин, таких як ендотеліальні клітини, від пошкодження активними формами кисню. З клінічної точки зору важливо підібрати відповідний препарат, ефективний для покращення функції ендотелію у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Новий поглинач вільних радикалів едаравон може представляти нове терапевтичне втручання для лікування ендотеліальної дисфункції в умовах атеросклерозу, хронічної серцевої недостатності, цукрового діабету або гіпертонії [15].

Цереброваскулярні захворювання при ЦД. Діабетична ангіопатія і ендотеліальна дисфункція є одними з патогенетичних факторів розвитку цереброваскулярних захворювань при ЦД. Посилене утворення реактивної фізіологічної дикарбонільної сполуки метилглюксу, очевидно, причетне до розвитку діабетичних судинних ускладнень через її глікацію білка та ефект окисного стресу. Повідомлялося, що едаравон демонструє сприятливий вплив на ішемічний інсульт як на тваринах, так і під час клінічних випробувань. За результатами дослідження Li W. та співавт. (2013) було показано, що едаравон захищав ендотеліальні клітини мікросудинного русла головного мозку від ушкоджуючої дії різних метаболічних чинників, зокрема від дії гідроксильних радикалів [16].

При гострих цереброваскулярних захворюваннях внаслідок порушення доставки кисню та кровотоку до мозку часто виникає гіпоксично-ішемічна енцефалопатія. За допомогою аналізів життєздатності клітин, аналізу морфології та виявлення продукції АФК Silva D. та співавт. (2022) виявили, що едаравон здатен послабити індуковане пошкодження клітин гіпоксією і киснево-глю-

козною недостатністю [17]. У порівнянні з іншими препаратами (перампанел і метформін) едаравон виявився найефективнішим у послабленні подій, спричинених гіпоксією-ішемією, і найбезпечнішим, оскільки він не виявляв значної цитотоксичності, навіть у високих концентраціях, і індукував зниження АФК [17].

Інсульт у хворих на ЦД. Недавні дослідження постулювали зв'язок між окисним стресом і дисфункцією ендоплазматичного ретикулу (ER) при церебральному ішемічному/реперфузійному (I/R) пошкодженні. Цукровий діабет є поширеним серед пацієнтів похилого віку з інсультом і, як припускають, посилює I/R пошкодження мозку, викликаючи окислювальний стрес. На моделі щурів з діабетом Srinivasan K. та співавт. (2012) продемонстрували, що лікування едаравоном (3 і 10 мг/кг) значно зменшило церебральний інфаркт, об'єм набряку мозку та покращило функціональне відновлення неврологічного дефіциту [18]. До клінічного дослідження Zheng J. and Chen X. (2016) було включено 65 послідовних пацієнтів із гострим діабетичним інсультом, з яких 35 були віднесені до групи едаравону (30 мг двічі на день протягом 14 днів), а 30 — до групи без едаравону. Виявилося, що на 14-й день лікування середні показники неврологічного дефіциту за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS) були нижчими (60 %), а показники повсякденної активності (за індексом Бартел) були в 1,7 рази вищими у пацієнтів, які отримували едаравон, порівняно з контрольною групою [19]. Крім того, частота геморагічної трансформації, розвиток легеневої інфекції, прогресуючий інсульт та епілепсія помітно зменшилися в групі едаравону порівняно з групою без едаравону. Автори дослідження роблять висновок: едаравон є багатообіцяючим нейропротектором проти церебрального ішемічного ураження у хворих на цукровий діабет [19]. Застосування едаравону у жінок з ішемічним інсультом призвело до значного покращення рівню свідомості пацієнок (за шкалою FOUR) та зниження підвищених рівнів неврологічних маркерів (нейронспецифічної енолази — NSE) [20].

Загоєння ран у хворих на ЦД. Великою проблемою в лікуванні хірургічних хворих на ЦД є сповільнене загоєння ран. Причиною цього є декілька патогенетичних ме-

ханізмів — ангіопатія, нейропатія, місцева запальна відповідь, що в свою чергу пригнічує ангіогенез і утворення грануляцій. Крім того, важливим патогенним фактором, що сповільнює загоєння ран при ЦД, є окислювальний стрес. Едаравон є сильним поглиначем вільних радикалів, який пригнічує ефект окисного стресу. У роботі Naito R. та співавт. (2014) було показано, що едаравон посилює експресію ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) і прискорює загоєння ран [21]. Було висловлено припущення, що застосування едаравону для видалення АФК у пов'язках для ран може призвести до більш ефективного лікування хронічних ран. Колективом дослідників Fan Y. та співавт. (2019) був розроблений нанокмпозитний гідрогель на основі альгінату та позитивно заряджених наночастинок Eudragit, що містять Едаравон. Наночастинки Eudragit покращили розчинність і стабільність едаравону для максимального поглинання АФК. Було показано, що застосування нанокмпозитного гідрогелю з едаравоном прискорило загоєння ран у діабетичних мишей [22].

Репродуктивна функція у чоловіків.

Цукровий діабет суттєво впливає на чоловічу репродукцію та статеву функцію. У роботі Tsounari P. та співавт. (2012) досліджували спричинену діабетом дисфункцію насінневих пухирців на моделі діабету у щурів та роль антиоксидантів. Було показано, що антиоксиданти (зокрема, едаравон) можуть бути багатообіцяючою додатковою терапією для пацієнтів чоловічої статі з ЦД для полегшення розладів еякуляції, хоча самі по собі не є ефективним лікуванням для пом'якшення безпліддя [23]. Лікування антиоксидантами може стати допоміжним засобом для полегшення розладів еякуляції у пацієнтів чоловічої статі з ЦД 1-го типу [27]. Відомо також, що утворенням активних форм кисню при ЦД є основним фактором ризику тесткулярної дисфункції. В експериментальному дослідженні Tsounari P. та співавт. (2012) було показано, що лікування едаравоном суттєво запобігло зниженню маси тіла, яєчок і епідидиму, спричинені діабетом. Крім того, едаравон значно знижував індуковані діабетом рівні малонового діальдегіду, рівні 8-OHdG, морфологічні пошкодження та кількість апоптичних клітин [24].

Еректильна дисфункція. ЦД є основним фактором ризику розвитку еректильної дисфункції (ЕД). Хоча етіологія індукованої діабетом ЕД є багатофакторною та досі невідомою, активні форми кисню вважаються одним із ключових факторів. В експериментальній роботі Ohmasa F. та співавт. (2011) було показано, що лікування едаравоном значно покращило підвищення індукованих діабетом рівнів малонового діальдегіду, зниження концентрації цГМФ статевого члена, посилення індукованих діабетом скорочень, опосередкованих норадреналіном, і зниження релаксації, опосередкованої ацетилхоліном. Автори дослідження роблять висновок: едаравон зменшує окислювальну дію в кавернозному тілі статевого члена шляхом покращення системи NO-NOS і таким чином частково запобігає розвитку ЕД при ЦД у щурів [25].

Трансплантація острівців підшлункової залози. Сучасні дослідження показують, що едаравон може бути корисним в забезпеченні операцій трансплантації острівців підшлункової залози. Відомо, що кожна така операція потребує кількох трансплантатів для досягнення інсулінонезалежності. Тільки одна третина маси острівця стабільно приживається; однією з причин цього є окислювальний стрес. У дослідженні Nagatani S. та співавт. (2011) було показано, що в післяопераційному періоді у групі щурів, які отримували едаравон, гіперглікемія була полегшена, і 50 % тварин досягли нормоглікемії (<200 мг/дл). Усі щури в контрольній групі залишалися гіперглікемічними (>400 мг/дл). Секреція інсуліну в групі, яка отримувала едаравон, була вищою, ніж у контрольній групі. Морфологічно кількість і розмір β-клітин острівців у групі, яка отримувала едаравон, були більшими, ніж у контрольній групі. Таким чином, введення едаравону в ранній посттрансплантаційний період сприяє приживленню інтрапортально трансплантованих острівцевих клітин [26].

Загалом, основні ефекти едаравону у хворих на ЦД та його ускладнення наведені у табл.1.

Висновки

Едаравон є низькомолекулярним антиоксидантним засобом, який поглинає вільні радикали та пригнічує перекисне окислення

Таблиця 1. Вплив едаравону на перебіг цукрового діабету та його ускладнень

Патологія	Вплив едаравону	Джерело
Діабетична ангіопатія	Знижує систолічний АТ, перекисне окислення ліпідів, рівень супероксиддисмутази і активність каталази	[5]
Діабетична кардіоміопатія	Запобігає серцевій дисфункції та апоптозу в серці щурів. Зменшує гіпертрофію міокарда зі зменшенням площі поперечного перерізу кардіоміоцитів; має потенціал для полегшення діастолічної дисфункції	[6] [7]
Діабетична нейропатія	Покращує швидкість нервової провідності та ноцицепцію, знижує підвищений АТ і периферичний судинний опір уповільнює прогресування нейропатії сітківки, спричиненої діабетом	[8] [11]
Діабетична нефропатія	Зменшує пошкодження нирок, спричинене ішемією та реперфузією, покращує функцію клітин каналців і знижує рівень креатиніну та сечовини в сироватці крові та резистентність ниркових судин	[9]
Діабетична ретинопатія	Зменшує апоптозу загибель клітин, ангіогенез, окислювальне пошкодження ДНК і ліпідів у моделях вікової макулярної дистрофії, глаукоми та діабетичної ретинопатії	[10] [11]
Діабетична енцефалопатія	Покращує пам'ять та зменшує емоційні розлади. Зменшує окислювальний стрес та експресію білка-попередника амілоїду, а також мінімізує прояви запалення мозку	[12] [13]
Ендотеліальна дисфункція	Зменшує дисфункцію ендотеліальних клітин, викликану гіперглікемією. Посилює вироблення простагліцину, пригнічує перекисне окислення ліпідів, що призводить до захисту ендотеліальних клітин від пошкодження активними формами кисню.	[14] [15]
Цереброваскулярні захворювання при ЦД	Захищає ендотеліальні клітини мікросудинного русла головного мозку від ушкоджуючої дії метаболічних чинників. Ослабляє індуковане пошкодження клітин гіпоксією і киснево-глюкозною недостатністю при ЦД	[16] [17]
Інсульт у хворих на ЦД	Зменшує церебральний інфаркт, об'єм набряку мозку та покращує рівень свідомості та функціональне відновлення неврологічного дефіциту. Зменшується частота геморагічної трансформації, розвитку легеневої інфекції, прогресуючого інсульту та епілепсії.	[18] [19] [20]
Загоєння ран у хворих на ЦД	Посилює експресію ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) і прискорює загоєння ран. Місцеве застосування у вигляді гелю в пов'язках на рани прискорює загоєння ран	[21] [22]
Репродуктивна функція у чоловіків з ЦД	Може стати допоміжним засобом для полегшення розладів еякуляції і тестикулярної дисфункції у пацієнтів чоловічої статі з діабетом. Зменшує окислювальну дію в кавернозному тілі статевого члена і частково запобігає розвитку ЕД при ЦД	[23] [24] [25] [27]
Стан після трансплантації острівців підшлункової залози	Сприяє приживленню інтрапортально трансплантованих острівцевих клітин підшлункової залози	[26]

Примітки: АТ — артеріальний тиск; ЦД — цукровий діабет; ЕД — еректильна дисфункція.

ліпідів і таким чином зменшує окисне пошкодження клітин різних органів.

Завдяки такому механізму дії едаравон сприяє полегшенню тяжкості перебігу ЦД та його ускладнень і покращує результати лікування. На сьогоднішній день більшість наукових досліджень, проведених по вивченню ефектів едаравону були експериментальними. Для

того, щоб дати точну відповідь на поставлене запитання: «Чи стане едаравон новим засобом комплексного лікування цукрового діабету?» — потрібно додатково провести комплексні клінічні дослідження.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Література

1. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010 Oct 29;107(9):1058-70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545. PMID: 21030723; PMCID: PMC2996922.
2. Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Front Med*. 2020 Oct;14(5):583-600. doi: 10.1007/s11684-019-0729-1. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32248333.
3. Watanabe K, Tanaka M, Yuki S, Hirai M, Yamamoto Y. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis?. *J Clin Biochem Nutr*. 2018;62(1):20-38. doi:10.3164/jcbn.17-62
4. Поліщук М.Є., Галушко О.А., Гуменюк М.І., Тріщинська М.А. Інфузійна терапія в неврології і нейрохірургії. К.: Книга-плюс, 2020. 304 с.
5. Saini AK, Patel RJ, Sharma SS, H S AK. Edaravone attenuates hydroxyl radical stress and augmented angiotensin II response in diabetic rats. *Pharmacol Res*. 2006 Jul;54(1):6-10. doi: 10.1016/j.phrs.2006.02.003. Epub 2006 Mar 20. PMID: 16545576.
6. Ji L, Liu Y, Zhang Y, Chang W, Gong J, Wei S, Li X, Qin L. The antioxidant edaravone prevents cardiac dysfunction by suppressing oxidative stress in type 1 diabetic rats and in high-glucose-induced injured H9c2 cardiomyoblasts. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016 Sep;94(9):996-1006. doi: 10.1139/cjpp-2015-0587. Epub 2016 May 18. PMID: 27376621.
7. Wang L, Zeng YQ, Gu JH, Song R, Cang PH, Xu YX, Shao XX, Pu LJ, Luo HY, Zhou XF. Novel oral edaravone attenuates diastolic dysfunction of diabetic cardiomyopathy by activating the Nrf2 signaling pathway. *Eur J Pharmacol*. 2022 Apr 5;920:174846. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.174846. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35202676.
8. Saini AK, Kumar H S A, Sharma SS. Preventive and curative effect of edaravone on nerve functions and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Eur J Pharmacol*. 2007 Jul 30;568(1-3):164-72. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.04.016. Epub 2007 Apr 22. PMID: 17521626.
9. Varatharajan R, Lim LX, Tan K, Tay CS, Teoh YL, Akhtar SS, Rupeshkumar M, Chung I, Abdullah NA, Banik U, Dhanaraj SA, Balakumar P. Effect of edaravone in diabetes mellitus-induced nephropathy in rats. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2016 Jul;20(4):333-40. doi: 10.4196/kjpp.2016.20.4.333. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27382349; PMCID: PMC4930901.
10. Masuda T, Shimazawa M, Hara H. Retinal Diseases Associated with Oxidative Stress and the Effects of a Free Radical Scavenger (Edaravone). *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:9208489. doi: 10.1155/2017/9208489. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28194256; PMCID: PMC5286467.
11. Yuan D, Xu Y, Hang H, Liu X, Chen X, Xie P, Yuan S, Zhang W, Lin X, Liu Q. Edaravone protect against retinal damage in streptozotocin-induced diabetic mice. *PLoS One*. 2014 Jun 4;9(6):e99219. doi: 10.1371/journal.pone.0099219. PMID: 24897298; PMCID: PMC4045952.
12. Pardeshi R, Bolshette N, Gadhav K, Arfeen M, Ahmed S, Jamwal R, Hammock BD, Lahkar M, Goswami SK. Docosahexaenoic Acid Increases the Potency of Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitor in Alleviating Streptozotocin-Induced Alzheimer's Disease-Like Complications of Diabetes. *Front Pharmacol*. 2019 Apr 24;10:288. Doi: 10.3389/fphar.2019.00288. PMID: 31068802; PMCID: PMC6491817.
13. Lv X, Lu X. Significance of Edaravone Combined with Emotion Management Model in Promoting the Recovery Process and Improving Negative Psychology in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Combined with Stroke. *Biomed Res Int*. 2022 Oct 10;2022:8099997. doi: 10.1155/2022/8099997. PMID: 36262976; PMCID: PMC9576390.
14. Dong J, Takami Y, Tanaka H, Yamaguchi R, Jingping G, Chun Q, Shuliang L, Shimazaki S, Ogo K. Protective effects of a free radical scavenger, MCI-186, on high-glucose-induced dysfunction of human dermal microvascular endothelial cells. *Wound Repair Regen*. 2004 Nov-Dec;12(6):607-12. doi: 10.1111/j.1067-1927.2004.12607.x.
15. Higashi Y, Jitsuiki D, Chayama K, Yoshizumi M. Edaravone (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one), a novel free radical scavenger, for treatment of cardiovascular diseases. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2006 Jan;1(1):85-93. doi: 10.2174/157489006775244191. PMID: 18221078.
16. Li W, Xu H, Hu Y, He P, Ni Z, Xu H, Zhang Z, Dai H. Edaravone protected human brain microvascular endothelial cells from methylglyoxal-induced injury by inhibiting AGEs/RAGE/oxidative stress. *PLoS One*. 2013 Sep 30;8(9):e76025. doi: 10.1371/journal.pone.0076025. PMID: 24098758; PMCID: PMC3786889.
17. Silva D, Rocha R, Correia AS, Mota B, Madeira MD, Vale N, Cardoso A. Repurposed Edaravone, Metformin, and Peramppanel as a Potential Treatment for Hypoxia-Ischemia Encephalopathy: An In Vitro Study. *Biomedicines*. 2022 Nov 25;10(12):3043. doi: 10.3390/biomedicines10123043. PMID: 36551799; PMCID: PMC9775340.
18. Srinivasan K, Sharma SS. Edaravone offers neuroprotection in a diabetic stroke model via inhibition of endoplasmic reticulum stress. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012 Feb;110(2):133-40. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00763.x.
19. Zheng J, Chen X. Edaravone offers neuroprotection for acute diabetic stroke patients. *Ir J Med Sci*. 2016 Nov;185(4):819-824. doi: 10.1007/s11845-015-1371-9. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26597952.
20. Vdovychenko YP, Loskutov OA, Halushko OA, Trishchynska MA, Dziuba DO, Povietkina TM, Vitiuk AD. Acute ischemic stroke in women: efficacy of the free radical scavenger edaravone. *Wiad Lek*. 2021;74(1):72-76. PMID: 33851591.
21. Naito R, Nishinakamura H, Watanabe T, Nakayama J, Kodama S. Edaravone, a free radical scavenger, accelerates wound healing in diabetic mice. *Wounds*. 2014 Jun;26(6):163-71. PMID: 25856217.
22. Fan Y, Wu W, Lei Y, Gaucher C, Pei S, Zhang J, Xia X. Edaravone-Loaded Alginate-Based Nanocomposite Hydrogel Accelerated Chronic Wound Healing in Diabetic Mice. *Mar Drugs*. 2019 May 11;17(5):285. doi: 10.3390/md17050285. PMID: 31083588; PMCID: PMC6562986.
23. Tsounapi P, Honda M, Dimitriadis F, Kawamoto B, Hikita K, Muraoka K, Saito M, Sofikitis N, Takenaka A. Impact of antioxidants on seminal vesicles function and fertilizing potential in diabetic rats. *Asian J Androl*. 2017 Nov-Dec;19(6):639-646. doi: 10.4103/1008-682X.186871. PMID: 27748317; PMCID: PMC5676422.
24. Tsounapi P, Saito M, Dimitriadis F, Koukos S, Shimizu S, Satoh K, Takenaka A, Sofikitis N. Antioxidant treatment with edaravone or taurine ameliorates diabetes-induced testicular dysfunction in the rat. *Mol Cell Biochem*. 2012 Oct;369(1-2):195-204. doi: 10.1007/s11010-012-1382-z. Epub 2012 Jul 5. PMID: 22763673.
25. Ohmasa F, Saito M, Tsounapi P, Dimitriadis F, Inoue S, Shomori K, Shimizu S, Kinoshita Y, Satoh K. Edaravone ameliorates diabetes-induced dysfunction of NO-induced relaxation in corpus cavernosum smooth muscle in the rat. *J Sex Med*. 2011 Jun;8(6):1638-49. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02238.x.
26. Nagatani S, Sudo T, Murakami Y, Uemura K, Hiyaema E, Sueda T. Edaravone, a free radical scavenger, promotes engraftment of intraportally transplanted islet cells. *Pancreas*. 2011 Jan;40(1):126-30. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181f7e436. PMID: 20938366.
27. Tsounapi P, Honda M, Dimitriadis F, Shimizu S, Shiomi T, Hikita K, Saito M, Tomita S, Sofikitis N, Takenaka A. Antioxidant treatment ameliorates diabetes-induced dysfunction of the vas deferens in a rat model. *Andrologia*. 2018 Feb;50(1). doi: 10.1111/and.12795. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28224697.

Will edaravone become a new complex treatment for diabetes?

Mankovsky B. M., Halushko O. A.

Abstract

Edaravone is a low molecular weight antioxidant that scavenges free radicals and inhibits lipid peroxidation, thereby reducing oxidative damage to brain cells and other organs. Edaravone is mainly known as an effective agent in the treatment of ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis. The aim: to investigate the possibilities of edaravone in its use in the treatment of patients with diabetes. Materials and methods. To solve the task, a search and analysis of full-text articles was conducted in the PubMed, Web of Science, Google Scholar, and Scopus databases. The search was conducted using the key term «edaravone» and «diabetes mellitus» included English-language and Ukrainian-language publications over the past 20 years (from April 2003 to July 2023). Results. A total of 112 publications were identified and analyzed. It was established that edaravone improves the clinical course and can be useful in the treatment and prevention of diabetes and its complications (diabetic neuropathy, retinopathy, nephropathy, cardiomyopathy, etc.). This dictates the need for further clinical studies to study the possibilities of including edaravone in programs for the treatment and prevention of diabetes and its complications.

Key words: diabetes mellitus, edaravone, diabetic neuropathy, angiopathy, cardiomyopathy, nephropathy, complications of diabetes